Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. Erwin Kehrer

NEBENNIERENRINDE UND WEIBLICHES GENITALSYSTEM

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

HELLMUT ZIESE
Ass.-Arzt aus Zantoch (Brandenburg)

Marburg (Lahn) 1935
Buchdruckerei Hermann Bauer

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0090

A) Theoretischer Teil.

I. Geschichtliche Bemerkungen über die Erforschung der Nebennieren.

Die Nebennieren sind, nach Angaben von Wiesel, als selbständige Organe zum ersten Male durch die Beschreibung von Bartholomäus Eustachius Sanctoseverinatus, des Anatomen der Renaissance, im Jahre 1563 bekannt geworden.

In der folgenden Zeit muß das Interesse an diesen Organen aber wieder verloren gegangen sein, denn in den medizinischen Werken des 17. und 18. Jahrh. werden die Nebennieren mit keinem Worte erwähnt. Im Jahre 1716 stellte die Akadémie des Sciences de Bordeaux die Preisfrage: „Quel est l'usage des glandes surrénales?" Preisrichter war der damals 29jährige Montesquieu. Er konnte den Preis jedoch keinem Bewerber zuerkennen und schloß sein Urteil mit den Worten: „Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire." Aber die Funktion der Nebennieren blieb noch lange Zeit in völliges Dunkel gehüllt. Nur die anatomischen Kenntnisse wurden erweitert, besonders durch die Beschreibung der menschlichen Nebenniere von J. B. Winslow (1752). Im Jahre 1806 erschienen die bedeutsamen vergleichend-anatomischen Untersuchungen von J. F. Meckel. In der folgenden Zeit lieferten dann A. Ecker (1846), Leydig (1851) und A. Koelliker (1854) bemerkenswerte neue Untersuchungsergebnisse. Die Kenntnisse der Nebennieren vom makroskopisch-anatomischen Gesichtspunkte waren somit auf Grund der Arbeiten von fast drei Jahrhunderten sehr erweitert worden. Auch der mikroskopische Aufbau war, soweit es den damaligen Hilfsmitteln entsprechend möglich war, untersucht worden. Die feinere Untersuchung der Nebenniere verdanken wir in erster Linie Arnold. Weitere Untersuchungen wurden dann von Pappenheim 1840, Schwager-Bardeleben 1841, Henle, Oesterlen 1843, Simon 1847, Ecker 1846 durchgeführt. Nur die Funktion der Nebennieren war noch vollständig unbekannt. Die Physiologie dieser Organe wurde erst Gegenstand größ-

ter Aufmerksamkeit, als der englische Arzt Thomas Addison im Jahre 1855 die nach ihm benannte Krankheit beschrieben hatte, bei der in allen Fällen die Nebennieren starke Veränderungen zeigten, und als Brown Séquard 1857 fand, daß Tiere die Exstirpation nur wenige Tage überlebten.

Beide Nieren des Menschen tragen an ihrem oberen Pol, je nach der Dicke der Fettkapsel $^1/_2$ bis 1 cm von ihr entfernt (Bartlukowski) ein kappenförmiges Organ, das nach seiner Lage als Nebenniere, Glandula suprarenalis, bezeichnet wird.

Die Nebennieren bestehen aus einer bindegewebigen Kapsel, aus der konsistenten, gelblich gefärbten Rindensubstanz und der weicheren, grau rötlichen Marksubstanz. Rinden- und Markanteil der Nebenniere sind zwei nach ihrer Beschaffenheit, Entwicklungsgeschichte und Funktion ganz verschiedene Substanzen. Die Theorien, welche auf Grund der topographischen Verhältnisse, die sich nur bei den höheren Wirbeltieren finden, auch nahe funktionelle Beziehungen zwischen Rinden- und Marksubstanz annehmen, sind nicht bewiesen.

Da in der vorliegenden Arbeit nur mit Rindensubstanz gearbeitet worden ist, soll in allen Betrachtungen in erster Linie, soweit es möglich ist, nur auf die Rindensubstanz eingegangen werden.

II. Entwicklungsgeschichte, Anatomie und Histologie der Nebennierenrinde.

Die Zellen der Nebennierenrinde und des sonstigen Interrenalgewebes entwickeln sich aus dem Mesoderm. Die erste Anlage der Nebennierenrinde entsteht in der vierten Embryonalwoche. Soulié, Poll, und andere fanden bei etwa 5—6 mm langen menschlichen Embryonen mehrere knospenähnliche Verdickungen im Cölomepithel jederseits der Gekrösewurzel. Diese sogenannten Zwischennierenknospen schnüren sich bald von dem Cölomepithel ab und verschmelzen jederseits unter sich zu einer einheitlichen Zellenmasse, der sogenannten Zwischenniere oder Nebennierenrindenanlage. Schon Ende der vierten Embryonalwoche, bei etwa 8 mm langen Embryonen, ist die einheitliche Zwischenniere zu erkennen. Nach den Untersuchungen von Wiesel besteht die Zwischenniere in diesem Stadium aus gleichartigen rundlichen Zellen mit wenig Protoplasma und großem Kern; eine Anordnung in Schichten fehlt noch vollständig. Anfang des zweiten embryonalen Monats vergrößern sich die beiden Zwischennieren beträchtlich.

Aber sie sind noch bei etwa 1 cm langen Embryonen durchweg gleichförmig gebaut. Die Begrenzung des Organs wird erst deutlicher bei 12—13 mm langen Embryonen. Erst zu dieser Zeit fand Wiesel eine bindegewebige Kapselanlage. Bei 15—16 mm langen menschlichen Embryonen fand Hell langsames Einwuchern von sympathischen Zellelementen. (Wiesel erst bei 17 mm langen Embryonen.) Im weiteren Verlauf der Entwicklung bildet sich nun die Anlage der Zona fascicularis und der Zona reticularis der Nebennierenrinde aus und bei 3 cm langen Embryonen sind auch bereits ballenähnliche Zellgruppen unter der bindegewebigen Kapsel zu erkennen, die Zona glomerulosa. Bei 5 cm langen Embryonen beginnen sich in der äußersten Plasmazone die für die Nebennierenrinde charakteristischen Lipoidkörnchen auszubilden. Nach Plecnik erreicht der Körnerreichtum der Rindenzellen Ende des ersten Jahres sein Maximum. Dann schwinden die Lipoidkörner allmählich und sind im hohen Alter nur noch in geringer Zahl vorhanden.

Die Größe der Nebennieren unterliegt individuellen Schwankungen. Nach Orth und Vierordt sollen für den Erwachsenen folgende Maße gelten: Breite 40—55 mm, Höhe 25—35 mm, Dicke 2—6—8 mm. Welchen Einfluß die Rasse auf die Größe hat, ist noch nicht geklärt. Nach Cassan und Meckel sollen die Nebennieren der Neger auffallend größer und pigmentreicher sein. Die Abhängigkeitsverhältnisse der Größe und des Gewichtes der Nebennieren vom Alter sind von Schilf, Gierke, Schell, Wideroe, Jaffé, Sternberg, Leupold, Dietrich, Siegmund und anderen untersucht worden. In den ersten Fötalmonaten ist die Nebenniere bedeutend größer als die Niere, im sechsten Monat ist sie nur mehr halb so groß wie die Niere. Beim Neugeborenen ist das Verhältnis 1:3, beim Erwachsenen 1:28. Das Durchschnittsgewicht beim Erwachsenen wird im allgemeinen zwischen 11 und 12 g angegeben.

Die Nebennierenrinde baut sich hauptsächlich aus Epithelzellen auf, deren Anordnung, Größe und Inhalt in den äußeren, den mittleren und den inneren Teilen der Rinde verschieden ist. Demnach kann man histologisch drei Schichten unterscheiden. In der äußersten Schicht, der Zona glomerulosa sind die Zellen zu rundlichen Ballen vereinigt, in der mittleren Schicht, der Zona fasciculatis sind die Zellen zu radiär gerichteten Säulen verbunden und die innerste Schicht, die Zona reticularis hat netzförmige Struktur.

Für die Zellen der Nebennierenrinde ist der Gehalt an Lipoidtröpfchen und an gelbem Pigment charakteristisch. Dieser Lipoidgehalt bedingt auch die schon makroskopisch hervortretende gelbliche Farbe der Rinde. Das Lipoid, das in Form von fein- bis mittelgroßen Tropfen auftritt, ist am reichlichsten in der Zona fascicularis vorhanden (Untersuchungen von Landau, Sisson, Hermann, Weltmann, Schäffer, Dietrich, Weißenfeld, Wolff u. a.). Pigmente sind im allgemeinen nur in der Zona reticularis nachgewiesen worden, und zwar nach Landau u. a. um so deutlicher, je älter das Individuum ist.

Die Nebennieren sind reichlich durchblutet. Von den beiden in sie eintretenden Arterien versorgt die eine das Mark und die andere die Rinde. Beide Arterien sollen nach Günther und Tammann keine Anastomosen haben. Nur an der innersten Schicht der Rinde, der Zona reticularis sind Verbindungen durch die kapillären Bluträume vorhanden (Kolmer, Felicine, Dietrich und Siegmund). Aus dem Kapillarnetz, das die Rindenzellen umgibt, fließt das Blut dann in die Zentralvene ab. Untersuchungen über die Nervenversorgung der Nebennieren wurden besonders von Fusari, Dogiel, Renner, Kolmer und Hoski vorgenommen.

Außer dem in der Nebennierenrinde vereinigten Interrenalgewebe gibt es davon beim Menschen und bei vielen Säugetieren auch noch freie Anteile. Ueber das Vorkommen von solchem akzessorischen Rindengewebe berichten Aschoff, Berger, Debeyre, Robert Meyer, H. O. Neumann, Marchetti, Marchand, Morgagny, Pick, Poll, O. Reichelt, Schmorl, Ulrich, Du Vernay, Wallmann, Weyler, u. a. Das akzessorische Interrenalgewebe entsteht nach Bromann entweder primär, indem sich nicht alle angelegten Zwischennierenknospen zu einer einheitlichen Zwischenniere vereinigen, oder sekundär, indem sich von dem schon einheitlich gewordenen Hauptorgan wieder kleinere Teile abtrennen. Akzessorisches Rindengewebe findet man in der Nähe der Nieren und Nebennieren, besonders häufig auch im Verlauf der vasa spermatica, im Hoden, im Ovarium und im Lig. latum. Um die Lokalisation des akzessorischen Interrenalgewebes verstehen zu können, müssen wir uns an die engen Beziehungen der Zwischenniere sowohl mit der Urniere als auch mit den Geschlechtsdrüsen erinnern, die bis zum dritten embryonalen Monat bestehen. Bei dem Descensus der Geschlechtsorgane wird dann mehr oder weniger Interrenalgewebe mitgeführt.

III. Die Nebennierenexstirpation und ihre funktionellen und anatomischen Folgen.

Unmittelbar nach der Veröffentlichung des von Addison beschriebenen Krankheitsbildes setzten die Versuche der Physiologen ein, durch Entfernung der Nebennieren bei Säugetieren ähnliche Krankheitsbilder zu erzeugen. Schon 1856 kam Brown-Séquard zu der Schlußfolgerung, daß die Herausnahme beider Nebennieren bei Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden ausnahmslos den Tod der Tiere bedeutet.

a) Folgen der Nebennierenrindenentfernung bei niederen Wirbeltieren:

Hier haben besonders die Versuche von Biedl an Selachiern großes Interesse, da bei diesen das dem Rindengewebe homologe Zwischennierengewebe ganz für sich isoliert liegt und ohne Verletzung des chromaffinen Gewebes exstirpiert werden kann. Die Tiere gingen nach meist drei Tagen zu Grunde. Daraus ergibt sich einwandfrei die Lebensnotwendigkeit des Rindengewebes bei Selachiern.

b) bei Säugetieren:

Bei Hunden, Katzen und Meerschweinchen fand Langlois, daß die Erscheinungen des totalen Rindenverlustes unweigerlich zum Tode führen. Dabei ist es gleichgültig, ob die Herausnahme der Nebennieren in einer Operation oder zweizeitig mit beliebig langem Zwischenraum zwischen den beiden Operationsakten ausgeführt wird. Dagegen fanden Langlois und andere Forscher bei Kaninchen und Ratten, daß diese Tiere die vollständige Entfernung der Nebennieren, besonders bei zweizeitig ausgeführter Operation sehr oft überleben, und zwar um so eher, je größer der Zeitraum zwischen den beiden Operationen ist. Die Ursache für diesen Unterschied im Ausfall der Nebennierenexstirpation wird durch die bei den einzelnen Tiergattungen verschieden große Mengen des vorhandenen akzessorischen Rindengewebes erklärt. Es ist das Verdienst Stillings als Erster auf das Vorhandensein von diesem akzessorischen Rindengewebe hingewiesen zu haben, welches nach der Exstirpation der Nebennieren kompensatorisch hypertrophiert. Diese kompensatorische Vergrößerung ist später in Tierversuchen bestätigt worden von Thiroloix, Pettit, Hultgren und Anderson, Hanau, Strehl und Weiss, Krystopenko, E. Landau, Porak und Kisch. Ueber die kompensatorische Hypertrophie bei Menschen berichten Peiper und Steinthal. Ueber-

leben die Tiere die Exstirpation, so ist dies jedenfalls teilweise der Funktion des akzessorischen Rindengewebes zuzuschreiben. Die Schlußfolgerung Brown Séquards, die Entfernung beider Nebennieren führt den Tod der Tiere herbei, hat sich also bis auf die Einschränkung, sofern kein akzessorisches Rindengewebe vorhanden ist, als richtig erwiesen. Neuere Untersuchungen von Marine und Baumann haben allerdings gezeigt, daß das Ueberleben der epinephrektomierten Tiere doch wohl nicht allein auf das Zurückbleiben des akzessorischen Rindengewebes zurückzuführen ist, sondern daß auch die gesamte Stoffwechsellage der Tiere und das Zusammenarbeiten der übrigen endokrinen Drüsen dabei eine Rolle spielen. Wie weit diese Vermutungen zutreffen, ist noch nicht geklärt.

Symptome des Nebennierenausfalles.

Die spezifischen Ausfallserscheinungen nach Nebennieren-Exstirpation, die besonders gut bei zweizeitig operierten Tieren zu beobachten sind, machen sich schon bald nach Erholung der Tiere von dem Operationsschock bemerkbar. Es fällt zunächst eine zunehmende Muskelschwäche der Tiere auf, deren Wesen aber noch nicht geklärt ist. Die Muskelschwäche ist von einer Senkung der Temperatur begleitet. Dann verweigern die Tiere die Nahrungsaufnahme, und es tritt Erbrechen und Durchfall auf. Kurz vor dem Tode sind Muskelzuckungen und Krämpfe gesehen worden. Die Atmung soll nach Untersuchungen von Banting und Gairns u. a. zunächst langsamer werden, unmittelbar vor dem Tode aber stark beschleunigt sein. Besondere Bedeutung messen Bornstein und Holm dieser Hyperpnoe bei. Sie fanden eine Vermehrung der Atemfrequenz auf das zwei- bis dreifache. Nach Untersuchungen der genannten Autoren sind andere Symptome nach akutem Nebennierenausfall, wie Temperaturabfall, Sinken des Blutdruckes, Steigen des respiratorischen Quotienten, Eindickung des Blutes und andere Erscheinungen Folgen der durch die Hyperpnoe hervorgerufenen Ueberventilation. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung, während das Herz noch einige Minuten weiterschlägt. In der letzten Zeit vor dem Tode ist die Harnbildung sehr vermindert (Banting und Gairns). Nach Marshall, Davis und Lucas soll die Kochsalzausscheidung nicht wesentlich verändert sein, Harnstoff und Kreatinin aber verzögert ausgeschieden werden.

Für einen Einfluß des Nebennierenausfalles auf die Behaarung sprechen die Tierversuche von Ferreia de Mira und Pende. Danach sollen nach der Operation die Haare

bald brüchig werden und Haarausfall auftreten. Bei gewissen fötalen Störungen der Hirnentwicklung, so bei Anenzephalie, Hemizephalie, Mikrozephalie, Hydrozephalie, ferner bei Enzephalocelen, Zyklopie und kongenitalem Hydrozephalus fand man in vielen Fällen völliges Fehlen oder mangelhafte Ausbildung der Nebennieren. Nach Untersuchungen von Armour Ellicott, Veit, Kern und R. Meyer handelt es sich hauptsächlich um Störungen der Rindenentwicklung. Man hat daraus den Schluß gezogen, daß die Nebennieren im embryonalen Leben eine besondere Bedeutung für die Entwicklung des Gehirns haben. Die Richtigkeit dieser Ansicht ist jedoch noch nicht erwiesen. Von vielen Forschern wurde der Einfluß des Nebennierenausfalles auf den Stoffwechsel untersucht. Nach Athanasin und Gradinescu sinkt der Gesamtstoffwechsel nach Nebennierenexstirpation langsam ab. Die Versuchsergebnisse von Bornstein und Holm stimmen damit überein. Bei Kaninchen und Ratten kann die Senkung nur vorübergehend auftreten oder sogar einer Steigerung Platz machen (Marine und Baumann; Baumann und Holly). Nach Schilddrüsenentfernung soll die Steigerung ausbleiben. Untersuchungen über die Blutkonzentration bei nebennierenlosen Tieren (Athanasiu, Gradinescu u. a.) ergaben eine starke Eindickung des Blutes, deren Ursache jedoch noch unklar ist. Bornstein nimmt an, daß sie auch eine Folge der Ueberventilation ist. Die Gerinnungszeit des Blutes nach Nebennierenexstirpation fanden Barlow und Ellis stark beschleunigt. Den Einfluß der Nebennierenentfernung auf die Zusammensetzung des Blutes, insbesondere auf dessen Cholesteringehalt, haben Baumann, Holly, Lucas u. a. untersucht. Eine Aenderung der Cholesterinmenge wurde nie deutlich nachgewiesen. Nach neueren Untersuchungen von Ogawa (Kyoto) soll die Konzeptionsfähigkeit bei Kaninchen nach Nebennierenexstirpation ausbleiben; nach Injektionen von Interrenin konnte sie erhalten werden. Von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei epinephrektomierten Tieren, die besonders von Banting und Gairns untersucht worden sind, sind folgende anzuführen: Die Leber, die Milz, die Niere, die Bauchspeicheldrüse, der Thymus, die Hypophyse sind hyperämisch. Die Leberzellen sind atrophisch. Die Lymphdrüsen sind vergrößert. Die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktus zeigt neben starker Hyperämie oft tiefe Geschwüre. Im Zentralnervensystem wurden schwere anatomische Veränderungen in Ganglienzellen, Glia und Neurofibrillen gefunden. Poral führt diese anatomischen und funktionellen

Veränderungen des Nervensystems auf den Cholesterin- und Fettsäureverlust, den er im Gehirn epinephrektomierter Kaninchen fand, zurück.

Die Ursache der beschriebenen, klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Nebennierenmangel kann entweder in dem Fehlen eines Nebennierenhormons liegen oder darin, daß sich im Körper giftige Stoffwechselprodukte ansammeln, die normalerweise durch die Nebennierenrinde entgiftet werden. Diese beiden Theorien über die Funktion des Rindengewebes, wir wollen sie kurz die Entgiftungs- und die Hormontheorie nennen, werden z. Zt. hauptsächlich diskutiert. Die Entgiftungstheorie gründet sich einerseits auf die Tatsache, daß nebennierenlose Tiere gegen viele Gifte abnorm empfindlich sind, andererseits auf Versuche, in denen eine vermehrte Giftigkeit des Blutes nach Nebennierenentfernung nachgewiesen wurde. (Untersuchungen von Albanese und Boinet, Dale, Banting und Gairns, Lewis, Frisco, Lusena, Oppenheim und Löper, Belding und Wymann, Molinelli, Giusti.) Doch ist nach der Ansicht anderer maßgebender Autoren anzuführen, daß die Entgiftungstheorie noch unsicher fundiert ist. (Bayer, Rogoff und de Necker, Thiroloix u. a.).

Die Theorie, die die oben angeführten Funktionsstörungen auf das Fehlen eines Nebennierenhormons zurückführt, gründet sich vor allem auf die Versuche, ein Rindenhormon zu isolieren. Hartmann und Kühl haben einen Auszug mit HCl aus der Nebennierenrinde hergestellt. Die Injektion dieses Auszuges, dem sie den Namen Cortin geben, soll eine einwandfreie Verlängerung des Lebens nebennierenloser Katzen bewirken. Goldziehers Versuche, eine wirksame Substanz aus dem Rindengewebe herzustellen, der er den Namen Interrenin gibt, sind nach Trendelenburg nicht beweisend. Stephan hat mit seinem Rindenhormon „Nerihormon“ eine angeblich spezifische Beeinflussung der Blutkörperchenzahl gefunden, besonders bei Patienten mit perniziöser Anaemie. Er beobachtete auch eine Aenderung der Gerinnbarkeit des Blutes durch dieses angebliche Hormon.

IV. Nebennierenrinde und Genitalsystem.

A) Veränderungen der Nebennierenrinde in der Schwangerschaft.

Bei Mensch und Tier ist in der Schwangerschaft in vielen Untersuchungen eine Vergrößerung der Nebenniere beobachtet wor-

den. (Da Costa (1905); Störk und von Haberer (1908); Schenk (1910); Guiyesse (1910); Sambalino (1910); Kolmer (1912); Ciaccio (1913); Nowak (1913); Seitz (1913); Kolde (1913); Wehefritz (1923); Kulka (1933) u. a.). Die Vergrößerung der Nebennieren beruht vorwiegend auf einer Verbreiterung der Rinde und hier speziell wieder auf einer Vermehrung der Zellen der Zona fascicularis. H. Guthmann und L. Voelcker fanden in ihren Versuchen mit weißen Mäusen allerdings, daß das Mark weit mehr als die Rinde an der Vergrößerung der Nebennieren in der Schwangerschaft beteiligt ist. Besonders auffallend ist die Anhäufung der Lipoide in der Nebennierenrinde während der Schwangerschaft. Aschoff, Albrecht und Weltmann bringen sie mit der für die Schwangerschaft als physiologisch erkannten Hyperlipoidämie in Zusammenhang. Ueber die Bedeutung dieser Schwangerschaftsveränderungen sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden.

G. Bayer weist auf die große Aehnlichkeit der Nebennierenrinde mit den Zellen des Corpus luteum hin und schreibt der Rinde für die Schwangerschaft die gleiche Bedeutung zu, wie sie das Corpus luteum besitzt, nämlich die Umwandlung der Uterusschleimhaut zur Decidua und die Hemmung weiterer Eireifung im Ovarium. Unterstützt wird diese Annahme durch die Angaben von Silvestri und Tossati, daß Nebennierenexstirpation in der Schwangerschaft regelmäßig zur Unterbrechung der Schwangerschaft führe. Die Hypertrophie der Nebennierenrinde in der Schwangerschaft könnte nach G. Bayer auch auf eine in der Schwangerschaft gesteigerte Entgiftungsfunktion der Rinde zurückzuführen sein. Nach Sternberg ist die Vergrößerung der Nebennierenrinde die Folge der Graviditätshypercholesterinämie. Okintschitz, Watrin, dal Collo u. a. führen die Rindenhypertrophie auf noch unbekannte Plazentarstoffe zurück. Diese Forscher glauben, daß daneben auch Einflüsse vom Ei bezw. Fötus maßgebend sein könnten.

B) Veränderungen der Nebennierenrinde bei nichtschwangeren Personen.

In diesem Abschnitt sollen die Veränderungen am Genitale besprochen werden, die vielfach in der Literatur bei Hyperplasie und Tumoren der Nebennieren beobachtet worden sind. Diese Veränderungen am Genitale bestehen in vorzeitiger Geschlechtsreife und Verwischung oder Vermischung der sekundären Geschlechtscharaktere. Schon Kussmaul berichtet

in seiner Arbeit aus dem Jahre 1862 über einige Fälle von vorzeitiger Geschlechtsreife bei Nebennierentumoren. Auf dieses eigentümliche Zusammentreffen von Nebennieren- und Genitalveränderungen wiesen dann in der folgenden Zeit eine Reihe von Autoren hin: Marchand (1891), Bulloch und Sequeira (1905), Guthrie und d'Este-d'Emery (1907), Biedl (1910), Falta (1913), Fr. Kraus (1915), Mathias (1922), Schneider (1923), Helmut Schmidt (1924) und Scabell (1924). Apert schlug (1910) für den Symptomenkomplex wegen des auffallenden Verhaltens des Haarkleides die Benennung „Hirsutismus" vor. Gallais wählte kurz darauf (1912) die allgemeinere Bezeichnung „Syndrome genitosurrénal". Mathias spricht von Interrenalismus. Da nach E. Schwarz allein die Nebennierenrinde (das Zwischennierensystem) an der Entstehung des Krankheitsbildes beteiligt ist, so hält er die Benennung „Interrenalgenitales Syndrom" für richtiger. Im „Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes" veröffentlicht er 1928 eine Einteilung der bisher bekannten Erscheinungsformen des Interrenalismus von Helmut Schmidt mit einer kleinen Abänderung:

I. Vor der Geschlechtsreife.
   a) Gleichgeschlechtliche Frühreife.
      1. Weibliche Fälle.
      2. Männliche Fälle.
   b) Gegengeschlechtliche Frühreife.
   c) Zwitter ohne Frühreife.

II. Nach der Geschlechtsreife.
   a) Virilismus.
   b) Angebliche Feminierung.
   c) Zwitter.

E. Schwarz gibt dazu folgende Kasuistik:

a) Gleichgeschlechtliche Frühreife beobachteten:

Alezais und Peyron, Dawnes und Knox, Debeyre und Riche, Dobbertin, French, Gaudier, Hijmans, v. d. Bergh, Riche, Ritchie, Rössle, Siegl, Tilp, Adams, Baldwin, Dickenson, Guthrie und d'Este-d'Emery, Linser, Tschernobrow.

Die Fälle aus der neuesten Literatur sind kürzlich von H. O. Neuman in seiner Arbeit „Nebennierenrinden-Blastome und Interrenalismus" zusammengestellt worden. Danach ist die obige Kasuistik zu ergänzen durch Beobachtungen von Gor-

don und Browder (1927), Ismail (1933), Player und Lisser (1934).

b) Gegengeschlechtliche Frühreife wurde nach der Zusammenstellung von E. Schwarz beschrieben von:

Ambrosic und Baar, Bulloch und Sequeira, Cayley, Collett, Cooke, Cookes, Glynn und Dunn, E. Fraenkel, Fox, Hoag, Jump-Beates-Babcock, Mathias, Rössle, Miller, Ogston, Orth, Ogle, Reuben und Manning, Richards, Sachs, Schiff, Schmidt, Schneider, Starr, Tilesius, Walker, Benda, Friedländer, Fibiger, Heppner, Koch, Krokiewicz, Martius, Scabell, Brutschy, Krabbe. Nach H. O. Neumann in neuester Zeit: Beder (1928) und Scheresc hewsky (1931).

Virilismus bei erwachsenen Frauen:

Bortz, Bovin, Codman, Davis, Elliot, Guemes, Goldschwend, Glynn und Hewestson, Holmes, Israel-Krauss, Kayser und Walters, Krecke, Lannois, Pinard und Gallais, Malcolm, Mauclaire, H. O. Neumann (2 Fälle), Quervain, Scabell, Sellheim, Thornton, Tüffier, Winkler, Lister, Murray und Simpson. Sehr viel seltener wurde Verweiblichung bei Nebennierenrindengeschwülsten beobachtet. Bittorf beschrieb einen solchen Fall. Hierher kann man auch den Fall von Parkes Weber als ein Beispiel von Gynäcomastie rechnen. Nach H. O. Neuman wurde Feminierung auch von Holl (1930) bei einem 15jährigen Knaben und bei einem 44jährigen Manne beobachtet.

Ueberblickt man die Kasuistik, so findet man immer wieder ganz bestimmte Symptome des Genito-suprarenalen Syndroms mehr oder weniger deutlich hervortreten. Im Kindesalter ist dieses Krankheitsbild durch folgende Symptome charakterisiert: Auffallend starkes Wachstum, häufig mit starker Fettansammlung einhergehend; vorzeitiger Geschlechtsreife, besonders das äußere Genitale eilt in der Entwicklung oft weit voraus; Behaarung der Schamgegend und der Achselhöhlen, Entwicklung der Brüste. Mehrfach wurden sogar Menstruationsblutungen bei ganz jungen Mädchen beobachtet. Bei der gegengeschlechtlichen Frühreife handelt es sich um eine Pubertas praecox, die mit Geschlechtsumstimmung einhergeht. Sie wird weit häufiger bei Mädchen als bei Knaben beobachtet und äußert sich in tiefer Stimme, männlicher Behaarung, Zurückbildung der Brüste, Sistieren der Perioden-

blutungen und häufig in penisartigem Wachstum der Klitoris.

Die Symptome des genito-suprarenalen Syndroms bei erwachsenen Frauen stellt H. O. Neumann wie folgt zusammen:

1. Störungen der Sexualfunktion: Oligohypomenorrhoe-Amenorrhoe; herabgesetzte Fruchtbarkeit, Sterilität; Verminderung bis völliges Verschwinden der Libido; mehr oder weniger ausgeprägte Klitorishypertrophie.

2. Veränderungen der tertiären Geschlechtsmerkmale; virile Terminalbehaarung, Bartwuchs, virile Augenbrauen, längere Wimpern, Synophrys, rauhe, virile Stimme.

3. Habitusveränderungen: Trotz viriler Muskulatur und männlicher Kraft oft starke Adipositas, später Abmagerung infolge Kachexie.

Nach der gleichen Einteilung ordnet H. O. Neumann die Symptome für die Feminierung.

Die Schlußfolgerungen, die aus dem so häufigen, eigentlich doch merkwürdigen Zusammentreffen von Nebennieren- und Genitalveränderungen gezogen werden, weichen auch heute noch stark voneinander ab. In vielen Fällen ist dieses Zusammentreffen so eindrucksvoll, daß die meisten Beobachter die Nebennierenveränderungen unbedenklich als Ursache für die Erscheinungen am Genitale hinnehmen. So sehen Apert, Gallais, Bulloch und Sequeira, Guthrie und d'Este-d'Emery, Fibiger, P. Weber, Elliot, Bittorf, Mathias und Krabbe den Zusammenhang einfach als gegeben an. Eine Reihe von Forschern stellt sich aber doch zweifelnd dazu. Zu diesen Forschern gehören auch Jaffé und Tannenberg. Sie kommen zu dem Resultat, daß eine Abhängigkeit der oben angeführten Genitalerscheinungen von Nebennierenveränderungen keineswegs erwiesen ist. Da Nebennieren- und Genitalsystem entwicklungsgeschichtlich sehr eng zusammenhängen, glauben diese beiden Autoren, das gleichzeitige Auftreten zweier so verschiedenartiger Veränderungen dadurch erklären zu können, daß sie eine gleichzeitig auf beide Symptome wirkende Mißbildung in frühester embryonaler Zeit annehmen. Jaffé und Tannenberg weisen besonders darauf hin, daß vielfach Rindentumoren ohne Veränderungen am Genitale vorkommen, und daß das Auftreten von gegengeschlechtlichen Merkmalen auch bei Tumoren anderer Organe beobachtet worden ist.

Scabell glaubt, daß für das Auftreten des interrenalen Syndroms nicht nur die Hyperplasie der Nebennierenrinde

wesentlich ist, sondern daß vielmehr eine Erkrankung der ganzen Nebenniere eine ursächliche Rolle spielt. Denn nach seiner Angabe sind in zahlreichen Fällen deutliche Hypoplasie der Marksubstanz zu finden gewesen.

L. Fraenkel gibt eine sehr einfache Erklärung. Er nimmt an, daß es männliche und weibliche Hypernephrome gibt, und daß es nur darauf ankommt, ob die Sexualität des Hypernephroms mit der des Trägers zusammenfällt oder nicht.

Schiff glaubt, daß bei malignen Hypernephromen eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung, bei Rindenhyperplasien aber Virilismus gefunden wird.

Marchand weist auf die entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaft von Nebennieren- und Geschlechtsdrüsen hin. Er vertritt die Anschauung, daß der Hyperplasie des einen Bildungsmaterials die Hypoplasie des anderen folgen müsse.

Halban nimmt ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Nebennieren- und Genitalveränderungen an. Nach seiner Meinung sind die Nebennieren aber nicht ursächlich an den Genitalveränderungen beteiligt, sondern sie üben dabei nur eine auslösende Wirkung aus. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt auch Sellheim ein. Auch O. Berner glaubt, daß ein Abhängigkeitsverhältnis der sexualen Symptome von den Nebennierenveränderungen besteht. Er sieht aber im Gegensatz zu Halban in diesen das Primäre und in den Veränderungen am Genitale das Sekundäre.

Nach Ansicht des dänischen Endokrinologen Krabbe fehlt jeder Beweis dafür, daß die innere Sekretion normaler Nebennierenrinde von Bedeutung für die Sexualorgane sei. Dieser Autor zieht seine Schlüsse aus den topographischen Verhältnissen von Nebennierenrinde und Geschlechtsdrüsen. Nach seiner Theorie sind die Geschlechtsdrüsen männlicher Früchte stets rein testikulär, die der weiblichen Früchte aber bisexuell angelegt. Den Virilismus bei Frauen erklärt er nun dadurch, daß diese Tumoren aus dem testikulären Teil der Ovarialanlage bestehen, der durch Verschleppung auf irgendwelche Art im Embryonalleben in die Nebennierenrinde gelangte. Krabbes Theorie wird von anderen maßgebenden Autoren (O. Berner, E. Schwarz, P. Kemp) aber abgelehnt.

Die Rückbildung der Erscheinungen des genitointerrenalen Syndroms nach operativer Entfernung der Nebennierentumoren spricht noch am ehesten dafür, daß die Genitalsymptome durch eine Ueberfunktion der Nebennierenrindenzellen erzeugt sind. Ueber solche operativen Erfolge berichten Gaudier, Collet, Bovin, Holmes, Weresschinski, Thorn-

ton, Codman, Sellheim, H. O. Neuman. (Dieser Fall wurde von Prof. Klapp und Boeminghaus, Marburg, operiert. Nach der Operation trat Wiederverweiblichung auf. Die Patientin ist zur Zeit schwanger.)

V. Experimentelle Untersuchungen zum Problem Nebennierenrinde und Genitalapparat.

Die Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Genitalsystem hat man im Tierversuch dadurch zu klären versucht, daß man Rindensubstanz per Os oder parenteral zuführte. Die von Tesch und Strelow beobachtete Wachstumsanregung von Bakterien durch Nebennierenrindensubstanz soll nur kurz erwähnt werden. Bedeutungsvoller sind die Versuche van Herwerdens, der bei kleinen Crustaceen durch Nebennierenrindensubstanz eine Beschleunigung des Wachstums und der Geschlechtsreife feststellte. Auch Krizenecky und Adler wollen an Kaulquappen einen entwicklungsfördernden Reiz der Nebennierenrinde gefunden haben. Earl Mc. Kinley und N. F. Fisher erzielten durch Verfütterung frischer Nebennieren bei weißen Ratten um 21,5% schwerere Hoden als bei den Kontrolltieren. Den gleichen Erfolg hatte Castaldi bei Meerschweinchen. Ferreira de Mirafils fütterte Mäuse durch einige Generationen mit frischer Nebenniere vom Schaf. Er fand, daß die Hoden der Tiere hypertrophierten, dagegen nicht die Ovarien. Das Zahlenverhältnis der Geschlechter wurde nicht verschoben.

C. Müller arbeitete mit einem eiweißfreien Rindenextrakt. Als Versuchstiere benutzte er dreiwochenalte Rattenweibchen, von denen ein Teil thymektomiert wurde. Die Tiere erhielten jeden zweiten Tag 0,5 ccm Rindenextrakt körperwarm subkutan injiziert. Nach drei Monaten wurden die Tiere getötet. Bei allen hyperinterrenalisierten Tieren war bei gleichem Entwicklungszustande und Körpergewicht wie bei den entsprechenden Kontrolltieren, eine deutliche Entwicklungshemmung der Genitalien nachzuweisen, die bei den gleichzeitig thymektomierten Tieren noch deutlicher ausgeprägt war. Histologisch war dies in einer geringen Eientwicklung und Fehlen der Corpora lutea nachzuweisen.

Die Untersuchungen von Müller wurden von O. Klein fortgesetzt. Er injizierte subcutan sowohl weiblichen als auch männlichen Ratten den gleichen wasserlöslichen Rindenextrakt. Nach fünf Wochen wurden die Tiere getötet und Klein konnte bei den weiblichen Versuchstieren die Befunde von Müller

bestätigen. Bei den männlichen Versuchstieren konnte er jedoch eine deutliche Entwicklungsförderung der Samenblasen und des Nebenhodens gegenüber den Kontrolltieren feststellen.

O. Klein und Ferreira de Mira fils haben also experimentell übereinstimmend gefunden, daß Nebennierensubstanz beim männlichen Geschlecht entwicklungsfördernd auf die Genitalorgane wirkt, die Entwicklung der weiblichen Sexualität dagegen hemmt. Besonders Klein weist auf das gegensätzliche Verhalten beider Geschlechter hin und stellt fest, daß hier wohl zum ersten Male „der gleiche humorale Faktor geschlechtsgebunden im entgegengesetzten Sinne wirkt".

A. Migliavacca nahm als Versuchstiere ganz junge Mäuseweibchen, denen er täglich 0,2 ccm eines wasserlöslichen Extraktes der Nebennierenrinde, Cortigen, subc. injizierte. Die Versuchstiere wurden verschieden lange mit diesem Extrakt behandelt, dann nacheinander getötet; die ersten sieben Tage, die letzten Tiere 21 Tage nach Beginn der Behandlung. Gleichzeitig wurden die Kontrolltiere getötet. M. konnte sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch schon vom 10. Tage an eine deutliche Entwicklungsförderung des Uterus und der Eierstöcke nachweisen. Er hat den gleichen Versuch wiederholt und dabei dasselbe Resultat erhalten. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse hält er die Anschauung für berechtigt, daß die Nebennierenrinde zu mindest zwei verschiedene Funktionen erfüllt: Die eine hängt mit Lipoidstoffwechsel und der Pigmentbildung zusammen, die andere betrifft funktionelle Zusammenhänge mit dem Genitalorgan, sei es direkt, oder durch Vermittlung anderer endokriner Drüsen.

E. Engelhart hat mehrfach im Tierexperiment die Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf den Genitalapparat zu erforschen versucht. Corner und Allen haben gezeigt, daß Extrakte aus dem Corpus luteum Umwandlung der Muskulatur und besonders der Schleimhaut des Uterus hervorrufen, wie sie den Schwangerschaftsveränderungen entsprechen. (Corner: Amer. I. Physiol. 88, 326). Der große Gehalt der Nebennierenrinde an fettartigen Stoffen und die große histologische Aehnlichkeit dieser Drüsenzellen, mit denen des Corpus luteum veranlaßten Engelhart, einen Lipoidauszug aus der Rinde herzustellen, ähnlich dem von Corner angegebenen Verfahren für die Corpus luteum-Auszüge. E. wollte nun prüfen, ob er mit diesem Rindenextrakt eine ähnliche Wirkung auf das Genitalsystem ausüben könnte. Als Versuchstiere verwandte er junge weibliche Kaninchen, denen

ein Uterushorn, das als Kontrolle diente, entfernt wurde. In Vorversuchen stellte er zunächst fest, daß der operative Eingriff keine Veränderungen des zurückbleibenden Uterushornes bewirke. Die Versuchstiere erhielten 8—10 Tage tägl. 0,2 g Lipoidextrakt subc. injiziert. Nach dieser Zeit wurde das noch im Tier verbliebene andere Uterushorn entfernt und mit dem Kontrollhorn gewichtsmäßig und histologisch verglichen. E. konnte dabei eine deutliche Entwicklungsförderung aller Gewebsteile des Uterus feststellen. Er prüfte auch das funktionelle Verhalten vor und nach der Behandlung mit Rindenextrakt. Schon nach 10tägiger Behandlung sah er kräftige Kontraktionen des Uterus und starke Reaktion auf Pituitrin, die beim Kontrollhorn nicht vorhanden waren. An den Ovarien konnte E. keine besonderen Veränderungen nachweisen. Dagegen fand er an den Brustdrüsen der behandelten Tiere eine ausgesprochene Vergrößerung der Brustwarzen und Verbreiterung des Milchdrüsengewebes. Um zu prüfen, ob die Wirkungsweise der Rindenextrakte direkt auf den Uterus und die Brustdrüsen erfolgt oder auf dem Umwege über die Ovarien, wiederholte E. nach Exstirpation beider Ovarien den gleichen Versuch. Dabei ergab sich auch nach Entfernung der Ovarien eine deutliche Entwicklungsförderung des Uterus und der Brustdrüsen, die Wirkung der Rindenstoffe somit direkt war. Nach E. gleicht demnach die Wirkung der Rindenlipoide der des weiblichen Sexualhormons. Diese Annahme bewies er dadurch, daß er infantilen, weiblichen Ratten den oben angeführten Rindenextrakt injizierte und Oestrus mit vollkommenem Schollenstadium hervorrufen konnte. Ob in dem Lipoidauszug der Nebennierenrinde Oestrin oder ein wie Oestrin wirkender Stoff enthalten ist, läßt E. unentschieden. Er untersuchte aber, ob dieser wirkende Stoff nur in der Nebennierenrinde oder auch in anderen Organen nachweisbar ist. Er fand dabei, daß Lipoidextrakte aus der Leber und dem Gehirn eine bedeutend geringere Wachstumszunahme des Kaninchenuterus erzeugten.

Mehrfach wurden auch mit einem von Swingle und Pfiffner hergestellten Lipoidextrakt der Nebennierenrinde Tierversuche angestellt. Dieser Extrakt wird hergestellt durch Extraktion des Rindengewebes mit 95% Aethyl-Alkohol. Das Filtrat wird bis auf ein Fünfzehntel des ursprünglichen Volumens konzentriert, mehrere Male mit Benzin vermischt, und nach Entfernung des Benzins wird der Restbestand mit Hilfe von absolutem Alkohol in Mais- oder Olivenöl aufgenommen.

Diesen Extrakt injizierten nun Corey und Britton

weißen Ratten. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung war eine deutliche vorzeitige Entwicklung der Geschlechtsorgane gegenüber den Kontrolltieren. Dabei war die Frühreife der weiblichen Tiere bedeutend stärker ausgeprägt als die der männlichen Versuchstiere.

Den gleichen Versuch stellte auch Connor bei jungen Ratten an. Er konnte aber die Befunde von Corey und Britton nicht nur nicht bestätigen, sondern fand sogar, daß die Kontrolltiere teilweise früher geschlechtsreif waren als die Versuchstiere. Connor benutzte den nach Swingle und Pfiffner hergestellten Lipoidextrakt auch bei eierlegenden Hühnern. In der Zeit von 49 Tagen injizierte er ihnen jeden zweiten Tag ein ccm des Extraktes. Während der ganzen Versuchszeit trat keine Störung im Eierlegen ein. Dieser Autor wandte nun bei geschlechtsreifen Hühnern auch einen wässerigen Extrakt an. Dadurch konnte er bei den weiblichen Tieren stets Degeneration der Ovarien und Aufhören der Ovulation hervorrufen. Bei den männlichen Versuchstieren fand er die Hoden kleiner als bei den Kontrolltieren, und er konnte bei den ersteren keine Spermiogenese nachweisen. Einen Parallelversuch stellte Connor bei geschlechtsreifen Ratten an. Durch Injektion des wässerigen Extraktes konnte er bei fast allen Tieren ein Aufhören des Cyklus erzielen. Connor schließt aus seinen Versuchen, daß in der Nebennierenrinde eine Substanz erhalten ist, die die geschlechtliche Aktivität reifer Tiere stört. Der Lipoidextrakt von Schwingle und Pfiffner enthält nach Connor aber keinen geschlechtswirksamen Anteil der Nebenniere. Cleghorn behandelte ebenfalls infantile Mäuse mit dem Lipoidextrakt von Swingle und Pfiffner. Auch er konnte keine spezifische Wirkung beobachten.

Amson fand nach Injektion von Cortisupren, einem wässerigen Rindenauszug, die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale bei männlichen Ratten in ihrer Entwicklung deutlich gehemmt.

Die Arbeiten von S. Kaplan interessieren besonders darum, weil die Hyperinterenalisierung an einem großen Tiermaterial versucht worden ist. Kaplan benutzte zu seinen Versuchen Lipoidextrakte und lipoidfreie Auszüge verschiedener Konzentration, sowie Extrakte aus der Gesamtsubstanz

der Nebennierenrinde. Außerdem benutzte er einen wässerigen Rindenauszug, den er nach den Angaben von C. Müller herstellte. Bei den Tieren, die mit dem Rindenauszug nach Müller behandelt worden waren, fand K. eine Entwicklungshemmung der Genitalorgane sowohl bei den Weibchen als auch bei den Männchen. Aehnlich, wenn auch etwas weniger deutlich, war das Resultat bei den Versuchen mit dem Extrakt aus der Gesamtsubstanz der Nebennierenrinde. In den Versuchsreihen mit den lipoidhaltigen und in geringerem Grade auch mit den lipoidfreien Extrakten konnte K. eine stärkere Entwicklung der Genitalorgane bei den männlichen Tieren beobachten.

Nach Untersuchungen von Atwell (1932) konnten Injektionen eines wirksamen Nebennierenrindenextraktes während einer Zeitdauer von zwei Monaten, beginnend mit dem 5. Lebensmonat, die Entwicklung der Kaulquappenovarien von Rana silvatica fördern. Die Ovarien der behandelten Tiere waren durchschnittlich $2^1/_2$ mal so groß wie die Ovarien hypophysektomierter, unbehandelter Kaulquappen.

Gaunt und Parkins spritzten im Jahre 1933 junge Hühnchen und infantile Ratten während langer Zeitperioden mit Nebennierenrindenhormon. An dem Fortpflanzungsapparat dieser Tiere konnte nie eine Einwirkung beobachtet werden.

Simpson, Kohn-Speyer und Korencefsky stellten 1933 in Tierversuchen an Ratten fest, daß der sicher wirksame Nebennierenrindenextrakt nicht in der Lage war, die Keimdrüsen zu vorzeitiger Tätigkeit anzuregen oder gar zu Hypertrophie zu bringen. Der Extrakt war nach der Methode von Swingle-Pfiffner dargestellt und an entnebennierten Katzen erprobt worden.

Danno und Hiroyuki injizierten im Jahre 1934 weiblichen, infantilen, weißen Ratten subcutan eine adrenalinfreie Emulsion (hergestellt von Nebennieren ausgewachsener weißer Ratten), um den Einfluß der Maskulinisierung zu studieren. Sie beobachteten, daß fast immer der vaginale Cyklus gehemmt wurde. In 25% der Fälle kam es zu einem Haarwuchs in der bei weiblichen Ratten normalerweise unbehaarten Dammgegend. Im übrigen wiesen die Geschlechtsorgane der Tiere makroskopisch keine gröberen Veränderungen auf. Mikroskopisch jedoch zeigte das Endometrium deciduaähnliche Umwandlungen, im Ovar fanden sich persistierende Corpora lutea und Atresie reifer Follikel. Bei schwangeren Ratten schien durch die gleiche Behandlung die Graviditätsdauer manchmal

um 1—3 Tage verlängert. Die Muttertiere stillten ihre Jungen schlecht. Pubertas praecox wurde nie beobachtet.

H. Eng prüfte 1934 die Wirksamkeit von Cortigen (Gedeon Richter) an weiblichen weißen Mäusen. Aber im Gegensatz zu Migliavacca (s. o.) konnte er keinen Effekt durch Cortigen erzielen.

Winter behandelte im Jahre 1934 Kaninchen mit ganz frischen Nebennierenrindenextrakten von Rindern. Auf Grund seiner Versuchsergebnisse hielt er es für fraglich, ob es in der Nebennierenrinde überhaupt einen Stoff gibt, der allein für sich spezifische Genitalveränderungen hervorzurufen in der Lage ist.

Ueberblicken wir die bisherigen Arbeiten über die Einwirkung von Nebennierenrindensubstanz auf den männlichen und weiblichen Geschlechtsapparat, so ersehen wir, daß ganz verschiedene Versuchsergebnisse erzielt wurden. Einen deutlich fördernden Einfluß auf die Geschlechtsreife beobachteten nur Engelhart, Migliavacca und Atwell.

VI. Nebennierenrinde und Hypophyse.

Die Hypophyse wird heute von fast allen Autoren als ein in funktioneller Hinsicht allen innersekretorischen Drüsen übergeordnetes Zentralorgan angesehen. Es ist daher nicht erstaunlich, daß dieses Organ in den Kreis der Untersuchungen über Beziehungen zwischen Nebennieren und Genitalapparat einbezogen wurde. Durch zahlreiche Arbeiten ist die Bedeutung der Hypophyse im innersekretorischen System bekannt geworden. Für einen Zusammenhang der Hypophyse mit der Nebenniere sprechen auch eine Reihe von klinischen Erfahrungstatsachen. So ist z. B. die Nebennierenrinde bei Akromegalie und Hypophysentumoren meist hypertrophiert. (Bauer, Cushing, Falta, Berblinger, Krauss). Bei der Simmondschen hypophysären Kachexie und bei Anencephalie ist die Nebennierenrinde dagegen atrophisch (Dietrich und Sigmund, Krauss).

Diese Beobachtungen wurden in Tierversuchen von P. Smith bestätigt. Dieser Autor zeigte, daß die Exstirpation der Hypophyse und zwar speziell des Hypophysenvorderlappens bei Kaulquappen (1920) und Ratten (1927) zu einer hochgradigen Atrophie der Nebennieren führte, die besonders die Zona fasciculata betraf. Smith konnte weiterhin zeigen, daß die Implantation von Hypophysenvorderlappengewebe sowie die Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten die

atrophischen Nebennieren der hypophysenlosen Ratten restituierte. Die Versuchsergebnisse von Smith wurden dann von zahlreichen Autoren bestätigt (Ascoli und Legnani, Evans, Houssay, Grosser und Wehefritz u. a.). In den folgenden Jahren fanden dann Collip, Anderson und Thompson einen Hypophysenvorderlappenextrakt, der frei von gonadotropem, thyreotropem Wachstums- und Laktationshormon war und der die atrophischen Nebennierenrinden hypophysenloser Ratten wiederherstellte. Sie schlossen auf eine gesonderte Substanz, welche die Nebennierenrinde stimuliert und nannten sie das adenotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Nach den erzielten Versuchsergebnissen versuchte man nun auch die Nebennierenrinde normaler Tiere durch Hypophysenvorderlappenzufuhr zu beeinflussen. Die erste Mitteilung über eine erfolgreiche Beeinflussung der Nebennierenrinde durch eine neue Substanz im Hypophysenvorderlappen brachten Anselmino, Hoffmann und Herold (1933). Seitdem fanden auch Emery und Atwell, Loeser, Jores und Schenk, daß Vorderlappenzufuhr die Nebennierenrinde normaler Tiere zur Hypertrophie veranlaßte. Anselmino, Hoffmann und Herold unternahmen im Jahre 1934 den Versuch einer Analyse der Nebennierenrindenwirkung der Vorderlappenextrakte und der Isolierung einer besonderen, für den Nebennierenrindeneffekt verantwortlichen Substanz. Es gelang ihnen ein neues Hormon des Hypophysenvorderlappens zu gewinnen, das sie das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens nannten und dessen Zufuhr eine charakteristische Hypertrophie der Zona fasciculata und der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde von Mäusen und anderen Versuchstieren hervorrief.

Im gleichen Jahre (1934) gelang es Anselmino Herold und Hoffmann nun auch eine neue Substanz der Hypophyse darzustellen, die in bestimmter Weise das Nebennierenmark beeinflußte, und die sie die adrenalotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens nannten. Die Untersuchungen über die Beziehungen der Hypophyse zur Nebenniere sind noch nicht abgeschlossen. Maßgebende Autoren wie Zondek und Lück glauben, daß der Hypophysenvorderlappen eine übergeordnete Stellung über die Nebenniere einnimmt.

B) Experimenteller Teil.

I. Abschnitt: Mäuseversuch.

Tiermaterial: weiße weibliche Mäuse.

Verwandtes Hormon: Cortigen, eines im Wasser löslichen aktiven Extraktes der Nebennierenrinde. Fabrik Gedeon Richter A. G. in Budapest.

Mit der gleichen Substanz haben vorher Migliavacca in Wien (1932) und Eng in Oslo (1934) gearbeitet.

1. Versuchsserie.

Sechs 6—9 g schwere infantile, weibliche, weiße Mäuse erhielten tgl. 0,2 ccm Cortigen subcutan injiziert. Sechs infantile Mäuse dienten als Kontrolltiere. Versehentlich war unter den Versuchstieren ein männliches Tier. Entsprechend wurde als Kontrolle ein gleichaltriges und gleichschweres männliches Tier zugesetzt. Nach 13—28 Tagen wurden die Mäuse getötet. Bei der anschließend vorgenommenen Sektion wurde das makroskopische Verhalten der Genitalorgane beachtet und der äußeren Geschlechtsmerkmale; die inneren Genitalien wurden herauspräpariert und in Formalin aufbewahrt. Vom 5. Versuchstage an wurden Vaginalabstriche gemacht. Besonderen Wert für die Beurteilung der Geschlechtsentwicklung wurde auf die mikroskopischen Präparate gelegt. Es wurden von allen Tieren histologische Schnitte der Genitalien verfertigt.

Die Mäuse vertrugen die Injektionen ohne jede Reaktion. Während der ganzen Versuchsdauer waren die Tiere lebhaft und fraßen gut. Sie zeigten keine Störung des Allgemeinbefindens.

Tier 1 (männliches Tier) wurde nach 13 Tagen getötet; gleichzeitig das gleichaltrige Kontrolltier. Das Versuchstier erhielt in 13 Tagen 2,2 ccm Cortigen. Das Gewicht betrug zu Beginn des Versuches 7 g, am 13. Tage 9 g. Das Gewicht des Kontrolltieres war 9,5 g.

Makroskopisch war ein Unterschied zwischen Versuchstier und Kontrolltier nicht zu erheben. Mikroskopisch wurden bei beiden Tieren in einigen Samenkanälchen bereits beginnende Spermiogenese gefunden.

Tier 2 wurde nach 15 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt eine Gesamtdosis von 2,6 ccm Cortigen. Die Vaginalabstriche zeigten stets das Bild des Dioestrus. Gewichts-

mäßig war das Kontrolltier 0,5 g schwerer als das Versuchstier bei gleichem Anfangsgewicht.

Beim Versuchstier und beim Kontrolltier konnten sowohl makroskopisch wie mikroskopisch in der Vagina, Uterus und den Ovarien keinerlei Veränderungen festgestellt werden.

Tier 3 u. 4 wurden nach 17 Tagen getötet. Die Versuchstiere erhielten 3,0 ccm Cortigen.

Die Vaginalabstriche boten zwar auch hier in der Mehrzahl der Abstriche das Bild eines Dioestrus. Einige Male konnte aber bereits Prooestrus festgestellt werden. Ein Unterschied zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren im Gewicht war am Schluß des Versuches nicht zu beobachten.

In den Eierstöcken der Versuchs- und Kontrolltiere waren bereits einige wachsende Follikel zu erkennen. Die Uteri waren im Vergleich zu Tier 2 zwar größer; zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren war jedoch kein Unterschied festzustellen. Die Uterusschleimhaut machte den Eindruck eines aufbauenden Gewebes. Die Stromakerne waren spindelig, fibroblastenähnlich, klein und länglich. Es waren reichliche Drüsen vorhanden, dagegen wenige Leukozyten. Auch die vaginale Schleimhaut zeigte das Bild eines beginnenden Prooestrus. Ein Unterschied zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren war sowohl makroskopisch wie mikroskopisch am ganzen Genitalapparat nicht festzustellen.

Tier 5 wurde nach 22 Tagen obduziert. Das Versuchstier erhielt 3,8 ccm Cortigen.

Die Vaginalabstriche zeigten das Bild eines typischen Zyklus. Beim Versuchstier etwas deutlicher als beim Kontrolltier. Gewichtsmäßig war das Versuchstier am Schluß des Versuches 1,5 g schwerer als das Kontrolltier bei gleichem Anfangsgewicht von 7,5 g. Makroskopisch war zwischen Versuchs- und Kontolltier kein Unterschied am Genitalapparat zu erkennen.

Beim Versuchstier waren im Ovar sprungreife Follikel und Corpus-luteum-Bildung zu beobachten. Im Ovar des Kontrolltieres waren nur wachsende Follikel zu erkennen. Der Uterus des Versuchstieres zeigte eine stärkere Entwicklung der Muskulatur; auch die Schleimhaut war stärker verdickt, reicher an Drüsen. In der Vagina war beim Versuchstier die volle Ausbildung der Verhornungsschicht unter der Deckepithellage zu sehen. Beim Versuchstier lösten sich sogar schon Hornlamellen in das Lumen ab.

Tier 6 wurde nach 28 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt 4,6 ccm Cortigen.

Auch hier boten die Vaginalabstriche das Bild eines typischen Zyklus und zwar beim Versuchstier gleich deutlich wie beim Kontrolltier. Ein Gewichtsunterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier bestand nicht. Makroskopisch war der Genitalapparat des Versuchstieres nicht verschieden von dem des Kontrolltieres. Das mikroskopische Bild zeigte am Ovar, Uterus und an der Vagina, ohne Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier eine reife Maus.

Zusammenfassend kann folgendes festgestellt werden: Es wurden infantile weiße Mäuse mit einem Nebennierenrindenextrakt (Cortigen) behandelt, um die Einwirkung dieser Substanz auf den Geschlechtsapparat der infantilen Tiere zu studieren. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie sie vorher von Migliavacca und Eng durchgeführt worden war (s. Tabelle I). Aber während Migliavacca bereits nach 14tägiger Behandlung eine starke Vergrößerung des Uterus und massive Luteinisation der Ovarien erzielte, haben wir keine Einwirkung durch Cortigen beobachten können. Nur in einem Falle, bei Tier 5, konnten wir eine stärkere Entwicklung der Ovarien und des Uterus des Versuchstieres gegenüber dem Kontrolltiere erkennen. Aber dieser Unterschied war so gering, daß er als innerhalb der Fehlergrenze liegend angesehen werden mußte.

Tabelle I:

Maus	Totaldosis Cortigen	Anzahl der Versuchstage	Gewicht bei Beginn des Versuches	Gewicht bei Obduktion
1	2,2 cm	13	7 g	8,5 g
2	2,6 „	15	8 „	10 „
3	3,0 „	17	8 „	10,5 „
4	3,0 „		7 „	10,5 „
5	3,8 „	22	7 „	11,5 „
6	4,6 „	28	7 „	11 „

2. Versuchsserie.

Da in der ersten Versuchsserie kein Effekt durch Cortigen erzielt werden konnte, wurde in dieser Versuchsserie eine größere Dosis von Cortigen verwendet.

Acht 8—8,5 g schwere, weibliche weiße Mäuse im Alter von 4 Wochen bekamen tgl. 0,3 ccm Cortigen unter die Rückenhaut gespritzt. Die Tiere vertrugen die Injektionen gut. Nur ein Tier starb. Von den Genitalorganen wurden wieder histologische Schnitte angefertigt. Auch in dieser Versuchs-

serie wurden Scheidenabstriche gemacht. Nach 13—14 Tagen wurden die Mäuse obduziert.

Tier 1 wurde nach 13 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt eine Totaldosis von 3,0 ccm Cortigen. Die Vaginalabstriche zeigten stets Dioestrus. Gewichtsmäßig bestand kein deutlicher Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier.

Versuchs- und Kontrolltier waren noch völlig unreif. Ein Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier war sowohl makroskopisch wie mikroskopisch in der Vagina, Uterus und den Ovarien nicht zu erkennen.

Tier 2 wurde nach 17 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt 3,6 ccm Cortigen. Keine Gewichtsdifferenz zwischen Versuchs- und Kontrolltier am Schluß des Versuches. Im Vaginalabstrich stets Dioestrus.

Auch diese Tiere waren noch unreif. Makroskopisch und mikroskopisch bestand am ganzen Genitalapparat kein Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier.

Tier 3 u. 4 wurden nach 19 Tagen obduziert. Die Versuchstiere erhielten 4,2 ccm Cortigen.

Im Vaginalabstrich war stets Dioestrus zu beobachten. Deutliche Gewichtsdifferenzen zwischen Versuchs- und Kontrolltieren bestanden nicht.

Die Genitalorgane waren bei diesen Tieren dem Alter entsprechend etwas weiter entwickelt im Verhältnis zu Tier 1. Zwischen Versuchs- und Kontrolltier war aber auch hier sowohl makroskopisch wie mikroskopisch kein Unterschied zu erkennen.

Tier 5 wurde nach 24 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt 5,4 ccm Cortigen.

Im Vaginalabstrich war in der Mehrzahl der Abstriche Dioestrus zu erkennen, nur in einigen Abstrichen waren Schleim und Leukozyten fast gänzlich verschwunden. Keine Gewichtsdifferenz zwischen Versuchs- und Kontrolltier.

In den Eierstöcken waren beim Versuchs- und Kontrolltier einige größere Follikel mit einer Follikelhöhle zu beobachten. Uterus- und Vaginalschleimhaut zeigten beginnenden Prooestrus.

Am ganzen Genitaltraktus bestand sowohl makroskopisch wie mikroskopisch kein Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier.

Tier 6 verstorben.

Tier 7 wurde nach 37 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt 6,3 ccm Cortigen.

Im Vaginalabstrich bestand ein typischer Zyklus beim Versuchs- und Kontrolltier. Das Versuchstier war am Schluß des Versuches um 1 g schwerer als das Kontrolltier bei gleichem Anfangsgewicht.

Beim Versuchs- und Kontrolltier waren in den Eierstöcken große Follikel mit großer Follikelhöhle und Corpus-luteum-Bildung zu erkennen. Uterusmuskulatur und Uterusschleimhaut waren beim Versuchs- und Kontrolltier gleich stark entwickelt. Auch in der Vagina war bei beiden Tieren eine gleichmäßige Entwicklungsreife zu erkennen.

Tier 8 wurde nach 40 Tagen getötet. Das Versuchstier erhielt eine Gesamtdosis von 6,9 ccm Cortigen. Im Vaginalabstrich bei beiden Tieren typischer Zyklus. Keine Gewichtsdifferenz zwischen Versuchs- und Kontrolltier. Auch hier handelte es sich wie bei Tier 7 um voll entwickelte Mäuse mit reifem Genitalapparat, ohne jeglichen makroskopischen und mikroskopischen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier.

Zusammenfassend können wir sagen: Trotz der stärkeren Dosierung des Cortigens (s. Tabelle II) konnten wir auch in dieser Versuchsserie keine Einwirkung des Nebennierenrindenextraktes auf den Genitalapparat der infantilen, weiblichen, weißen Mäuse feststellen. Wir stehen also mit unseren Versuchsergebnissen im Gegensatz zu Migliavacca und stimmen überein mit den von Eng erzielten Resultaten.

Tabelle II:

Maus	Totaldosis Cortigen	Anzahl der Versuchstage	Gewicht bei Beginn des Versuches	Gewicht bei Obduktion
1	3,0 ccm	13	8 g	10 g
2	3,6 „	17	8,5 „	10,5 „
3	4,2 „	19	8,5 „	12,5 „
4	4,2 „	19	8,5 „	12 „
5	5,4 „	24	8 „	12,5 „
6		verstorben		
7	6,3 „	37	8 „	13,5 „
8	6,9 „	30	8 „	14,5 „

II. Abschnitt: Kaninchenversuch.

Tiermaterial: weibliche Kaninchen.

Verwandtes Hormon: Nebennierenrindenextrakt Nr. N. R. H. 60 von der chemischen Fabrik Promonta (Hamburg).

Versuche mit Nebennierenrindenextrakten an Kaninchen waren vorher von Engelhart 1932 durchgeführt worden.

1. Versuchsserie.

Ein junges weibliches Kaninchen mit einem Gewicht von 1030 g erhielt tgl. 1 ccm N. R. H. 60 subcutan injiziert. Ein gleichaltriges Tier mit einem Gewicht von 1040 g diente als Kontrolltier. Das Versuchstier vertrug die Injektionen ohne Störung des Allgemeinbefindens. Nach einer Behandlungsdauer von 12 Tagen wurden die Tiere obduziert.

Das Gewicht am Schluß der Behandlung betrug beim Versuchstier 1240 g, beim Kontrolltier 1260 g.

Der Untersuchungsbefund ergab sowohl makroskopisch wie mikroskopisch am ganzen Genitalapparat und an den Brustdrüsen zwischen Versuchs- und Kontrolltier keinen Unterschied.

2. Versuchsserie.

Das Versuchstier (1020 g) erhielt in dieser Versuchsserie eine bedeutend größere Hormondosis. Die Anfangsdosis von 2 ccm N. R. H. 60 wurde langsam bis auf 5 ccm täglich gesteigert. Nach 30 Tagen wurde das Kaninchen obduziert, gleichzeitig das gleichaltrige Kontrolltier.

Das Versuchstier hatte in dieser Zeit eine Gesamtdosis von 85 ccm N. R. H. 60 bekommen. Die Injektionen wurden ohne jede Reaktion vertragen.

Am Schluß des Versuches hatte das Versuchstier ein Gewicht von 1460 g, das Kontrolltier wog 1450 g.

Auch in dieser Versuchsserie war weder makroskopisch noch mikroskopisch ein Unterschied am Genitalapparat zwischen Versuchs- und Kontrolltier zu erkennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab bei beiden Tieren einen voll entwickelten Geschlechtsapparat.

Zusammenfassend müssen wir demnach feststellen, daß wir die Versuchsergebnisse von Engelhart nicht bestätigen konnten. Während Engelhart bereits nach 10tägiger Behandlung mit täglichen Hormondosen von 0,2 g eine starke Entwicklungsförderung aller Gewebsteile des Uterus erzielen und eine ausgesprochene Vergrößerung der Brustdrüsen feststellen konnte, haben wir keine spezifische Wirkung des Rindenextraktes auf den Genitalapparat gesehen. Selbst nicht mit weit größeren Extraktdosen und nach längerer Behandlungsdauer.

III. Abschnitt: Meerschweinchenversuch. (Fütterungsversuch).

Tiermaterial: weibliche Meerschweinchen.

Verwandtes Hormon: Nebennierenrindenpräparat der J.G. Farben.

Zwei infantile, weibliche Meerschweinchen, die von einem Wurf stammten, dienten als Versuchstiere. Das Gewicht der Tiere betrug 290 und 310 g. Dem einen Tiere (290 g) wurden täglich 1 g Nebennierenrindenhormon gefüttert. Die Cachets wurden von dem Tiere ohne Schwierigkeiten genommen. Während der ganzen Versuchszeit waren die Tiere lebhaft und zeigten keine Störung des Allgemeinbefindens. Nach 40 Tagen wurden die Tiere obduziert. Das Versuchstier hatte eine Gesamtdosis von 40 g Rindenhormon bekommen. Es wog am Schluß des Versuches 390 g. Das Kontrolltier hatte ein Gewicht von 380 g.

Das Versuchsergebnis ergab weder makroskopisch noch mikroskopisch eine spezifische Wirkung des Rindenextraktes auf den Genitalapparat. Auch das funktionelle Verhalten der Uteri beider Tiere wurde geprüft. Die Kontraktionen der Uterusmuskulatur waren beim Versuchstier und Kontrolltier gleichmäßig kräftig.

C) Schlußfolgerung.

In den letzten Jahren haben die Nebennieren und hier besonders wieder die Nebennierenrinde großes Interesse im innersekretorischen System erlangt. Die Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf den Genitalapparat ist mehrfach untersucht worden. Dabei ist man jedoch zu ganz widersprechenden Ergebnissen gekommen. Einen fördernden Einfluß durch Rindenextrakte auf die Entwicklung des Geschlechtsapparates erzielten Migliavacca, Engelhart und Atwell. Einige Untersucher gelangten bei männlichen und weiblichen Tieren zu verschiedenen Ergebnissen. So beobachteten Correy und Britton zwar einen fördernden Einfluß der Rindenstoffe auf die weibliche Sexualreife, bei männlichen Tieren sahen sie aber keine Einwirkung. Im Gegensatz dazu konnten Asher und Klein eine beschleunigte Geschlechtsreife bei männlichen Tieren erzielen und eine verzögerte Entwicklung der weiblichen Tiere. Eine hemmende Wirkung der Rindensubstanz auf die Geschlechtsreife fanden Müller, Connor, Amson, Kaplan und Dan-

no und Hiroyuki. Die Mehrzahl der Untersucher kommt zu dem Schluß, daß die Nebennierenrinde keine spezifische Wirkung auf die Sexualreife hat. So Cleghorn, Gaunt und Parkins, Simpson, Kohn-Speyer und Korenchevsky, Winter und Eng.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse müssen wir uns diesen letzteren Untersuchern anschließen. Denn wir sahen in keinem Versuchsfalle einen Einfluß der Nebennierenrinde auf die Sexualreife. Dieses Problem ist jedoch noch nicht gelöst. Es werden noch weitere Untersuchungen notwendig sein, um ein klares Bild von dem Wechselspiel der endokrinen Organe zu bekommen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Erwin Kehrer für die freundliche Uebernahme des Korreferates zu danken. Ebenso sage ich Herrn Professor Dr. H.-O. Neumann für die in liebenswürdigster Weise erteilten Ratschläge und Unterstützungen meinen aufrichtigen und ergebensten Dank.

Literaturverzeichnis.

Adams, C. E.: Transact. path. soc. London 1905.

Addison, Th.: On the constitutional andlocal effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.

Albanese: Arch. ital. Biol. 18, 49, 1893.

Albrecht und Weltmann: Ueber das Lipoid der Nebennierenrinde. Wien. klin. Wschr. 1911, S. 483.

Amson, K.: Ueber den männlichen Sexualtest und die Reaktion nach Hormonbehandlung. Endokrinologie 1931, Bd. 9, S. 241.

Anselmino, Herold und Hoffmann: Ueber eine adrenalotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens. Arch. f. Gyn. 1934, Bd. 158, H. 4, S. 531.

Dies.: Das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Arch. f. Gyn. 1934, Bd. 157, H. 1, S. 86.

Apert: Bull. soc. péd. Paris 1910.

Armour und Elliot: J. of Path. and Bact. 15, 1891.

Arnold: Ein Beitrag zur feineren Struktur u. Chemismus der Nebennieren. Arch. f. path. Anat. v. Virchow 35, 1866.

Aschoff: Lehrbuch der Path. Anat., Jena 1928.

Athanasiu und Gradinesco: C. r. Acad. Sci. 149, 413, 1909.

Atwell: Endokrinologie 1932, 16, 639.

Baldwin: J. of Amer. ass. 1914, 63, 2286.

Banting und Gairns: Amer. J. of phys. 77, 100, 1926.

Barlow und Ellis: Amer. of Phys. 70, 58, 1924.

Bartlakowski: Ueber die Lage der Nebennieren zu den Nieren. Anat. Anz. 59, Nr. 21, 1925.

Baumann und Holly: J. of Biol. chem. 55, Nr. 3, 1923.

Bayer: Nebennieren. Handb. d. inn. Sekretion. M. Hirsch, Bd. 2, 1929.

Benda: Arch. f. Gyn. 1923, 118/506.

Berner: Hermaphroditismus und Geschlechtsumwandlung. Handb. d. inn. Sekretion. M. Hirsch, Bd. II, 1933.

Biedl: Lehrbuch d. inn. Sekretion. Berlin-Wien 1920.

Bittdorf: Path. d. Nebennieren. Jena 1908.

Bornstein und Holm: Ueber die Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation. Z. f. d. ges. exp. Med. 37, 1923.

Bovin: Nord. med. Arch. chir. Abt. 1909, 41, 1.
Brown-Séquard: C. r. Acad. Sci. 43, 422, 542, 1856.
Cayley: Proc. Path. Soc. London 1865, 16, 250.
Cleghorn: J. Physiol. 76, 193 (1932).
Collet: Amer. i. of dis. childr. 1924, 27, 204.
Collip, Anderson und Thompson: Lancet, 12. Aug. 1933.
Connor: Arch. Path. 9, 1296, 1930.
Corey und Britton: Amer. J. Physiol. 99, 33, 1933.
Corner und Allen: Amer. J. Phys. 88, 326, 1931.
Cushing: J. amer. med. assoc. 99, 281, 1932.
—— Arch. inter. Med. 51, 487, 1933.
Danno und Hiroyuki: Ueber den Einfluß der Hyperinterenalisierung auf die weibl. Geschlechtsorgane der Ratte. (Pharm. Inst. Kais. Univ. Tokyo.) Ref. in Ber. über. ges. Gyn. u. Geb. 1934, Bd. 27, H. 4, S. 251.
Dickinson: Transact. path. soc. London 36, 1885.
Dietrich und Sigmund: Nebennieren in Henke-Lubarsch, Hdb. d. spez. Path. u. Anat. 8, 1015, 1926.
Dogiel: Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Arch. f. Anat. u. Entw. gesch. 1894.
Eng, H.: Wirkung von Nebennierenrindenextrakten auf die Genitalien infantiler Tiere. Zbl. f. Gyn. 1934, Nr. 48, S. 2846.
Engelhart: Die Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf das Genitale weiblicher Kaninchen. Arch. f. Gyn. 1932, Bd. 149, S. 688.
Felta: Erkrankungen der Blutdrüsen, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.
Ferreira de Mira fils: Wirkung der Verfütterung von Nebennieren auf die Entwicklung des Organismus und die sexuelle Funktion. C. r. Soc. Biol. 1927, Ref.: Ber. über ges. Gyn. u. Geb. 1929, XV, S. 19.
Fusari: Arch. ital. de biol. 16, 262, 1891.
Goldzieher: Interrenin, das Hormon der Nebennierenrinde. Klin. Wschr. 1928, I, 1124—1125.
Gallais: Le syndrome génitosurrénal. Thèse Paris 1912.
Gaudier: Bull. et Mem. soc. chir. Paris 1908, 34, 709.
Gaunt und Parkins: Amer. Journ. physiol. 1933, 103, 511. Ref. in Endokrinologie 1934, Bd.. 14, H. 1, S. 54.
Glynn und Hewetson: J. of path. and bact. London 1913, 18, 81.
Goldschwend: Prag. med. Wschr. 455, 1910.

Grosser und Wehefritz: Ueber Veränderungen der innersekretorischen Drüsen nach operativer Entfernung der Hypophyse bei der Ratte. Arch. f. Gyn. 1934, Bd. 158, H. 1, S. 98.

Guiyesse: C. r. Soc. Biol. Paris 51, 1899.

Guthmann und Voelker: Die Veränderungen der Nebennieren in der Schwangerschaft. Arch. f. Gyn. 1933, Bd. 154, H. 3.

Guthrie und d'Este-d'Emery: Transact. clin. soc. London 1907, 40, 175.

Halban: Tumoren und Geschlechtscharakter. Zschr. f. Konstitutionslehre. 1925, 2.

—— Beeinflussung des Geschlechtscharakters durch Tumoren. W. klin. Schr. 1925.

Hartmann: Endokrinologie 1930, 14, S. 229.

Henle: Ueber das Gewebe der Nebenniere und der Hypophyse. Z. f. rat. M. 1865, 143, 152.

Houssay und Mitarbeiter: Prenza med. arch. 1933, Nr. 29.

Jaffé und Marine: Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Keimdrüsen der Kaninchen. II. Die Wirkungen der Nebennierenschädigungen auf Kanälchen und Zwischenzellen des Hodens. J. of exp. med. 38, Nr. 1, S. 107, 1923.

Jaffé, R. und Tannenberg: Nebennieren in M. Hirsch, Handb. d. inn. Sekr. Bd. II, 1929.

Jores: Zur Frage der Identität zwischen Pigment-Hormon und corticotropem Hormon. Klin. Wschr. 1935, Nr. 4, S. 132.

Kaplan: Nebennierenrinden-Hormone und Genitalsystem. Frankf. Z. Path. 44, 302—328; u. Berlin: Diss. 1932.

Kehrer: Die Hemi- und Anencephalie in ihrer allgemeinpathologischen u. besonders geburtsh. Bedeutung. Z. Geb. 1934, 101, 304—352.

Kemp: Ueber die Medullarstränge der Ovarien, insbes. den durch sie hervorgerufenen Virilismus bei Frauen mit Nebennierentumoren. Acta pathol. et microbiol. scandinav. 1924, Bd. 1, H. 2. Ref.: Ber. über ges. Gyn. u. Geb. 1925, VIII, S. 181.

Kinley und Fisher: Amer. J. of phys. 76, 268, 1926.

Kisch: Exper. Untersuchungen über d. Funktion der Nebennieren. Klin. Wschr. Nr. 37, 1661, 1924.

Klein, O.: Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane. Endokrinologie Bd. 9, 401, 1931.

Kolde: Veränderungen der Nebennieren bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. f. Gyn. 99, 272, 1913.
Kolmer: Beziehungen von Nebennieren und Geschlechtsfunktion. Pflüg. Arch. 144, 361, 1912.
Kölliker: Handb. d. Gewebelehre III. Teil 387, 1902.
Krabbe: Die Beziehungen zwischen Nebennierenrindengeschwülsten und Pseudohermaphroditismus. Hospital. 1924, Jg. 67, Nr. 36. Ref.: Ber. über ges. Gyn. u. Geb. 1925, VII, S. 821.
Kulka: Vergleichende Untersuchungen über Schwangerschaftsveränderungen der Nebennieren. Arch. f. Gyn. 1934, 157, S. 259.
Landau: Die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel. Verh. d. D. path. Ges. 1914.
Leydig: Lehrbuch der Histologie, Frankfurt 1857.
Loeper, Decomt et Lesure: C. r. des séances de la soc. de biol. 94, 333, 1926.
Marchand: Ueber akzessorische Nebennieren im Lig. latum. Virch. Arch. 92, 1883.
—— Allgemeine Hyperplasie der Nebennieren. Intern. Beitr. f. wiss. Med. 1904.
Marine und Baumann: Amer. J. of Biol. chem. 55, Nr. 3, 1923.
Marshall und Davies: J. pharm. and exp. Ther. 8, 525, 1916.
Mathias: Berl. klin. Wschr. 1921, 39.
Meyer, R.: Nebenniere bei Anencephalie. Virch. Arch. 210, 1912.
—— Ueber die Art der zur Vermännlichung führenden Ovarialtumoren. Z. Geburtsh. u. Gyn. 1930, 98.
Migliavacca: Ueber die Wirkung des Hormons der Nebennierenrinde auf den infantilen weiblichen Geschlechtsapparat. Zbl. Gyn. 1932, Nr. 31.
Müller, C.: Der Einfluß der Hyperinterrenalisierung auf die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane. Endokr. Bd. 8, S. 5, 1931.
Neumann, H.-O.: Nebennierenrinden-Blastome und Interrenalismus. Endokr. 1934 Bf. 15, H. 1/2.
—— Schwangerschaft und Geburt nach Vermännlichung und Wiederverweiblichung. Dtsch. med. Wschr. 1931, II, 1366 bis 1368.
—— Virilismus, ovarielle Funktionsstörung und Hypophysenvorderlappen-Hormonausscheidungen. Klin. Wschr. 1934, Nr. 36, S. 1278—1282.

—— Exper. Studien zum Problem der Geschlechtsumwandlung.
I. Ein Beitrag zur Frage der antihormonalen Sterilisierung weibl. Tiere. Z. f. Geb. u. Gyn. 1932.
II. Ein Beitrag zur Frage der antihormonalen Sterilisierung männl. Tiere. Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 101, 1932.
III. Die Fertilität weibl. Tiere nach wiederholten Injektionen von Hodensubstanz. Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 103, 1932.
IV. Schwangerschaftsunterbrechung durch hetero-sexuelle Keimdrüsenwirkstoffe. Z. f. Geb. 1934, 103, 461—478.

Oppenheim: Les capsules surrénales; leur fonction antitoxigne. Thèse de Paris 1912.

Plecnik: Zur Histologie der Nebenniere des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. 60, 1902.

Poll: Die Entwicklung der Nebennierensysteme. Handb. d. Entwicklungslehre von Oskar Herwig 1908, 3. Teil.

Renner: Die Innervation der Nebennieren. D. Arch. f. klin. Med. 114, 473, 1914.

Scabell: Ueber den suprarenalen Virilismus und Pseudohermaphroditismus; ein Beitrag zur Konstitutionspathologie. Z. f. Chir. 185, 1925.

Schenk: Ueber Nebennierenveränderungen nach Kastration. Beitr. f. klin. Chir. 67, 316, 1910.

Schiff: Frühzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere bei einem zweijährigen Mädchen infolge eines Hypernephroms der rechten Nebenniere. Jahrb. f. Kinderheilk. 87, 1918.

Schmorl: Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren. Ziegl. Beitr. 9, 1891.

Schwarz, E.: Nebennieren. Hdb. d. Biol. u. Path. des Weibes, v. Halban u. Seitz, Bd. V, 1928.

Sellheim: Weibliche Entwicklungsantriebe und Möglichkeit der Geschlechtsumkehr. Arch. Frauenkl. u. Konstitutionsforschung. 12, 1926.

Simpson, Kohn-Speyer und Korenchevsky: Lancet 1933, II, S. 1194—1196. Ref.: Endokronologie 1934, Bd. 14, H. 1, S. 54.

Sisson: Zur Frage der Grawitzschen Tumoren. Beitr. z. path. Anat. u. Z. allgem. Path. 49, 1910.

Smith, Ph.: J. ammer, med. Assoc. 88, 158, 1927.

Soulié: J. de l'anat. et de la Physiol. Jg. 39, Paris 1903.

Stephan: Ueber das Hormon der Nebennierenrinde. M. Klin. 679, 1926.
Stilling: Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Virch. Arch. 118, 1889.
Swingle und Pfiffner: Amer. J. of Phys. 96, S. 153 u. 164, 1931.
Tammann: Beitr. z. Morphologie der Nebennieren. Beitr. z. path. Anat. u. Z. allgem. Path. 73, 1925.
Trendelenburg, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie. Berlin 1929, Verl. Springer.
Weissenfeld: Zur Pathologie der Nebennieren. Beitr. zur path. Anat. u. Z. allgem. Path. 70, 1922.
Wiesel: Beitr. z. Anat. u. Entwicklungsgeschichte der menschlichen Nebennieren. Anat. Hefte 1902.
Winter: Nebennierenrinden und weiblicher Genitalapparat. Z. f. Gyn. u. Geb. 1934, Bd. 109, H. 3, S. 273.
Zuckerkandl: Ueber Nebenorgane des Sympathikus im Reperitonealraum d. Menschen. Anat. Anz. Ergänzungsheft. 19, 95—107, 1901.
Zondek, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931, Verlag Springer.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Friedrich Ziese und seiner Ehefrau Marie geb. Schlickeiser wurde ich, Hellmut Ziese, am 2. Juni 1907 in Zantoch bei Landsberg (Warthe) geboren. Ich besuchte zunächst 4 Jahre die Volksschule in Zantoch, dann die Oberrealschule in Landsberg und in Schwerin. Ostern 1928 bestand ich die Reifeprüfung.

Anschließend bezog ich die Universität zu Marburg-Lahn und bestand dort 1930 mein vorklinisches Examen. Die klinischen Semester hörte ich in Marburg, Hamburg, Berlin und Marburg und beendete dort mein Studium am 3. Februar 1934 mit dem Staatsexamen.

Während meines Medizinalpraktikantenjahres war ich zuerst an der Universitäts-Frauenklinik Marburg (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Erwin Kehrer) und dann an der I. inneren Abteilung des Hufeland-Hospitals in Berlin-Buch (Direktor: Dr. Unger). Mit dem 1. März 1935 erhielt ich die Approbation. Zur Zeit bin ich Assistenzarzt an der inneren Abteilung der Beelitz-Heilstätten (Mark).

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

In Berlin: v. Bergmann, Bier, Czerny, v. Eicken, Sauerbruch.

In Hamburg: Brauer, Fahr, Heynemann, Schottmüller, Sudeck.

In Marburg: Alverdes, Arndt, v. Auvers, Baur, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Kehrer, Jacobshagen, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Mauz, Nauck, Naujocks, Neumann, Pfannenstiel, Schwenkenbecher, Uffenorde, Ruete, Versé, Wiedhopf.